

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur peripheren arteriellen Embolie

von

Udo Blick

aus

Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur peripheren arteriellen Embolie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Udo Blick

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität

Erlangen - Nürnberg



DEKAN: Prof. Dr. G. Koch

REFERENT: Prof. Dr. H. Bunte

KOREFERENT: Prof. Dr. G. Hegemann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 18.7.1972

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	3
<u>Eigene klinische Beobachtung</u>	3 - 5
Methodik und Material	4
Ergebnisse	4
<u>Experimenteller Teil</u>	6 - 17
Methodik und Material	6
I. Hunde	6
II. Kaninchen	7
Histologische Methodik	8
Statistische Methodik	8
Ergebnisse	9
I. Hunde	9
II. Kaninchen	11
Einfluß der Ligaturdauer	11
Einfluß der Atosilmedikation	12
Histologische Ergebnisse	14
<u>Diskussion</u>	18 - 27
Zum Krankengut	18
Zum experimentellen Teil	21
<u>Schlußfolgerung</u>	28
Zusammenfassung	29
Tabellen	30 - 33
Literaturübersicht	34 - 38
Lebenslauf	40

Das klinische Bild der peripheren arteriellen Embolie wird in erster Linie vom Schweregrad der aus der Embolie resultierenden Ischämie (partiell oder totales Ischämiesyndrom) und von der Embolieverweilzeit bestimmt. Als Embolieverweilzeit oder Ischämiezeit ist hierbei der Zeitraum zwischen Beginn der Emboliesymptomatik und der Entfernung des Embolus aus dem Gefäß zu verstehen.

Die Bedeutung dieses Zeitraumes wird im Schrifttum unterschiedlich beurteilt. Oft wurde darauf hingewiesen, daß eine 10-(12)-Stunden-Grenze von vielen Chirurgen als ausschlaggebend für Erfolg oder Mißerfolg einer Embolektomie angesehen wird (BROCK, HAIMOVICI, SHUMACKER).

Daß Embolektomien auch noch nach der 12-Stunden-Grenze erfolgreich sein können, wird am eigenen Patientenkollektiv der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen aufgezeigt.

Durch Experimente an Hunden und Kaninchen wird versucht, eine Relation zwischen Dauer der Ischämie und Operabilität zu finden.

EIGENE KLINISCHE BEOBSACHTUNG

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden von 1956 bis 1970 bei 95 Patienten mit peripherer Embolie 116 Embolektomien durchgeführt.

Methodik und Material

Es kamen dabei zwei Methoden zur Anwendung:

1. die konventionelle Methode der direkten Embolektomie in Vollnarkose. Hierbei wurde die Arterie verschlußnahe freigelegt und der Embolus mittels Schlingsonde oder Saugung und die Anschlußthromben durch Auswickeln der Extremität entfernt.
2. Seit 1965 wird nach der Methode von FOGARTY vorgegangen. Über einen Standardzugang zur Arteria Femoralis (bzw. Axillaris) kann jeder Embolus mit Anschlußthrombus ohne Rücksicht auf seine Lokalisation in Lokalanästhesie entfernt werden.

Ergebnisse

Nach der konventionellen Methode wurden 40 Patienten operiert; 29 kamen während der ersten 12 Stunden, 11 zwischen 12 und 60 Stunden zur Operation. Von diesen 40 Patienten verstarben 11 (27%) noch während des stationären Aufenthaltes; 5 davon mußten vorher amputiert werden.

Die Amputationsrate in diesem Kollektiv betrug mit 17 Patienten insgesamt 42%.

Von den nach einer Ischämiedauer von 12-60 Stunden operierten 11 Patienten konnte lediglich bei einem die Extremität erhalten werden.

Nach Anwendung der Fogarty-Methode konnte eine entscheidende Besserung erzielt werden. Von 55 nach dieser Methode operierten Patienten waren 35 innerhalb der ersten 12 Stunden zur Operation gekommen; von diesen konnten 31 (89%) mit normaler peripherer Durchblutung entlassen werden.

Bei den übrigen 20 Patienten, die nach Fogarty operiert wurden, bestand der Verschuß länger als 12 Stunden bis maximal 2 Monate. Von diesen Patienten klagten 11 schon über Ruheschmerz, einer hatte bereits akrale Nekrosen. Bei 9 stand das Bild der postembolischen Durchblutungsstörung.

Von allen diesen spätembolektomierten Patienten mußte keiner amputiert werden. Ein Patient verstarb am Rezidiv eines Myokardinfarktes. Aber auch bei ihm waren die Gefäße frei durchgängig, wie die Sektion ergeben hat. Die übrigen 19 Patienten verließen beschwerdefrei die Klinik. 15 wiesen tastbare Pulse auf.

Die Erfolge der Spätembolektomie einerseits und im Gegensatz dazu die anerkannte Tatsache, daß die arterielle Embolie einen chirurgischen Notfall darstellt, der zum sofortigen Handeln zwingt, hat uns, wie eingangs erwähnt, veranlaßt, tierexperimentelle Untersuchungen anzustellen. Im Folgenden wird darüber berichtet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Wir haben bei Hunden und Kaninchen durch Aortenligaturen künstlich eine arterielle Durchblutungsstörung herbeigeführt. Durch klinische Beobachtung der Tiere und histologische Untersuchungen der ischämischen Muskulatur wollten wir einen genaueren Zusammenhang zwischen Ischämiedauer und Operabilität finden. Ebenso wurde geprüft, ob sich durch Gaben von Prometazin (Atosil) die Folgen der gestörten Blutversorgung günstig beeinflussen lassen.

Methodik und Material

=====

I. Hunde

Es wurden Versuche an insgesamt 11 Hunden unternommen.

Die Tiere wurden mit Trapanal narkotisiert und über eine Intubation beatmet. Die Eröffnung der Bauchdecke erfolgte durch einen Pararec-talschnitt links. Durch transperitoneales Vorgehen wurde die Aorta abdominalis dargestellt und cranial der Bifurcation mittels Nabelbändchen doppelt unterbunden.

Nach diesem Eingriff wurde die Bauchhöhle wieder verschlossen (3 Schichten: Peritoneum, Muskulatur, Haut). Die Aortenligaturen blieben für 6, 10, 24 und 48 Stunden bestehen und wurden dann in analoger Weise wieder geöffnet. Bei Überleben schieden die Tiere nach 9-11 Tagen nach Eröffnung der Ligatur aus dem Versuch aus. Bei einem Tier wurde die Ligatur nicht wieder eröffnet und das Tier nach 3 Wochen aus dem Versuch ausgeschieden.

Bei allen Tieren erfolgte eine Registratur des klinischen Verhaltens während und nach der Ligatur, zum Teil mit Belastungsversuch (Claudicatio intermittens?). Bei 2 Tieren wurden Aortographien durchgeführt; bei 8 Tieren erfolgte histologische Untersuchung der Extremitätenmuskulatur (Gewebsproben aus den Unterschenkeln der Hinterläufe).

II. Kaninchen

Die Kaninchen (38 Tiere) wurden mit Äther narkotisiert. Operativ wurde bei diesen Tieren in ähnlicher Weise vorgegangen wie bei den Hunden. Nur wurde hier statt des Pararectalschnittes ein Medianschnitt angewandt.

Nach Eröffnung des Bauchraumes wurden das Darmkonvolut nach cranial abgedrängt und die Aorta im Retroperitonealbereich dargestellt. Auch hier Unterbindung mittels Nabelbändchen. Verschluss der OP-Wunde in 2 Schichten (Peritoneum - Fascie, Haut).

Die Ligaturlösung erfolgte auch bei den Kaninchen auf dem Weg der ersten Operation und technisch in analoger Weise.

Bei 24 Tieren wurde eine Atosilbehandlung durchgeführt:
einmalige Gabe von 5 mg Atosil/kg KG nach Setzen der Ligatur.

Die Tabelle 1 zeigt die medikamentöse Behandlung und die variable Ligaturdauer sowie die Zahl der histologisch untersuchten Tiere. Die histologische Untersuchung erfolgte am Musculus tibialis anterior. Tiere, die 192 Stunden nach der Aortenligatur überlebten, wurden getötet und ebenfalls histologisch untersucht.

Zusätzlich zu den in Tab. 1 angegebenen Tieren wurde bei einem Tier

die Aortenligatur nicht wieder eröffnet und bei noch liegender Ligatur eine Aortographie durchgeführt. Während dieses Eingriffs kam das Tier ad exitum.

Histologische Methodik

=====

Die Fixation der Biopsiepräparate erfolgte in Formalinlösung (35-40% Formaldehydlösung Firma Merck, 1:10 mit Leitungswasser verdünnt) mindestens 24 Stunden; danach Paraffineinbettung und Färbung der Präparate mit Haematoxylin-Eosin, nach van Gieson, Elastica-Darstellung nach TAENZER-UNNA.

Statistische Methodik

=====

Häufigkeitsunterschiede wurden im direkten oder exakten Test nach FISHER geprüft, Messreihen (Überlebenszeiten) mittels t-Test, entsprechend den Angaben bei E. WEBER.

Ergebnisse

I. Hunde

Innerhalb der ersten 10 Stunden nach Aortenligatur können die Tiere ihre hinteren Extremitäten nicht bewegen und können nicht laufen. Ab etwa 10 Stunden stellt sich dann auch bei noch liegender Ligatur die Beweglichkeit allmählich wieder ein.

Während in der Tiergruppe mit 6-stündiger Ligatur (5 Hunde) zwei Tiere nach der zweiten OP (=Ligaturlösung) ad exitum kamen, war von den Tieren mit längerer Ligaturdauer (10, 24, 48 Stunden) kein Tier mehr gestorben.

Die Tiere, die die Ligatur mehr als 24 Stunden überlebten, zeigten ebenfalls eine gute Beweglichkeit, bei Belastung jedoch Schmerzhaftigkeit im Sinne einer Claudicatio intermittens.

Dies war auch bei dem Tier der Fall, dessen Aortenligatur nicht mehr eröffnet wurde. Sein Fall soll etwas ausführlicher dargelegt werden:

Es handelte sich um einen jungen Bastardrüden von ca. 20 kg Gewicht. Das Tier wurde in der angegebenen Weise operiert. Distal der Ligaturstelle war kein Puls mehr zu tasten. Bei der Kontrolle nach 24 Stunden lebte das Tier noch und war in einem guten Allgemeinzustand. Bei weiteren Kontrollen, alle 24 Stunden, ergab sich das gleiche Bild. Der Hund erholte sich vom OP-Trauma, und nach dem 6. Tag war dem Tier nichts mehr anzumerken.

Bei Belastung jedoch änderte sich das Bild: Nach einer Gehstrecke von ca. 50 m in etwas erhöhtem Tempo traten offenbar Schmerzen auf, die zum Stehenbleiben zwangen. Das Tier zeigte das Symptom einer Claudicatio intermittens. Nach einer kurzen Ruhepause konnte der Hund dann wieder laufen, allerdings nicht mehr so weit wie vorher, da offenbar die Erholungszeit zu kurz war. Drei Wochen nach Setzen der Ligatur wurde das Tier aus dem Versuch ausgeschieden.

Angiographisch konnte die gute Kollateralversorgung des Hundes nach Aortenligatur nachgewiesen werden. Trotz ligierter Aorta sind die Iliacalgefäße gefüllt (Abb. 1).



Abbildung 1: Hund

Füllung der Iliacalgefäße
trotz Aortenligatur.

Die Histologische Untersuchung ergab nur bei 2 von 8 Tieren geringfügige herdförmige Veränderungen in der Unterschenkelmuskulatur der Hinterläufe. Einmal sah man umschriebene Muskeluntergänge mit ausgeprägter mesenchymaler Reaktion (Untersuchung 11 Tage nach Setzen der Ligatur), einmal geringfügige zellige Proliferationen im intermuskulären Bindegewebe (Untersuchung 8 Tage nach Aortenligatur).

Zusammenfassend ergibt sich somit, daß die Aortenligatur vom Hund gut vertragen wird. Der Hund ist daher für die Frage des Einflusses der Ischämiedauer auf die Operabilität nach arterieller Embolie als Modell nicht geeignet.

II. Kaninchen

Die Tabellen 2 und 3 geben eine Zusammenfassung der Ergebnisse unserer Kaninchenversuche hinsichtlich Überlebenszeit und klinischem Verlauf.

Es liegen 3 Ergebnisreihen vor:

- a) Kaninchen mit 6 Std. Ligatur ohne Atosil
- b) Kaninchen mit 6 Std. Ligatur mit Atosil
- c) Kaninchen mit 24 Std. Ligatur mit Atosil

1) Einfluß der Ligaturdauer (Tab. 2)

Wir vergleichen dazu das Zahlenmaterial aus den Ergebnisreihen b) und c) (Tiere mit Atosil; Ligaturdauer 6 und 24 Stunden).

Im Vergleich mit den Tieren, deren Aorta 24 Stunden unterbunden blieb, überlebten die Tiere mit nur 6 Stunden Ligaturdauer signifikant länger.

ger.

Ebenso war bei diesen Tieren die Mortalität noch vor oder bei der zweiten OP (Ligaturlösung) signifikant geringer, als bei den Tieren mit 24 Stunden Aortenligatur.

Von den 13 Tieren, die die Lösung der 6-Stunden-Ligatur überlebt hatten, erlangten 5 (38%) wieder eine Beweglichkeit ihrer Extremitäten zurück; bei den 5 entsprechenden Tieren mit 24-stündiger Ligatur beobachteten wir dies niemals. Dieser Unterschied läßt sich aber statistisch nicht hinreichend sichern.

2) Einfluß der Atosilmedikation (Tab. 3)

Dazu wurde das Zahlenmaterial der Ergebnisreihen a) und b) verglichen (Ligaturdauer 6 Std.; Tiere mit und ohne Atosil).

Hier läßt sich in Bezug auf die Überlebenszeit ein Unterschied statistisch nicht sichern, wenngleich die Mittelwerte bei den Tieren mit Atosil länger sind, als bei den Tieren ohne Atosil.

Von den die Ligatur überlebenden 13 Atosil-behandelten Tieren erlangten 5 (38%) eine Beweglichkeit der Extremitäten; bei den entsprechenden 12 Tieren ohne Atosil jedoch nur 2 (17%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Nur ein Tier konnte schon bei liegender Ligatur seine Extremitäten bewegen und sitzen. Eine Aortographie 4 Stunden nach Ligatur zeigte, daß die Ligatur das Gefäß gut verschloß (Abb. 2).

Man erkennt aber auch die ausgeprägte Kollateralversorgung bei diesem Tier. Zum Vergleich das Aortogramm eines anderen Tieres (Abb. 3). Deutlich erkennt man den Stop der Blutsäule in der Aorta. Die Extremitätengefäße stellen sich nicht dar.



Abbildung 2: Kaninchen

Ungewöhnlich gute Kollateralisation bei einem Kaninchen: Füllung der Schenkelgefäße trotz Aortenligatur.

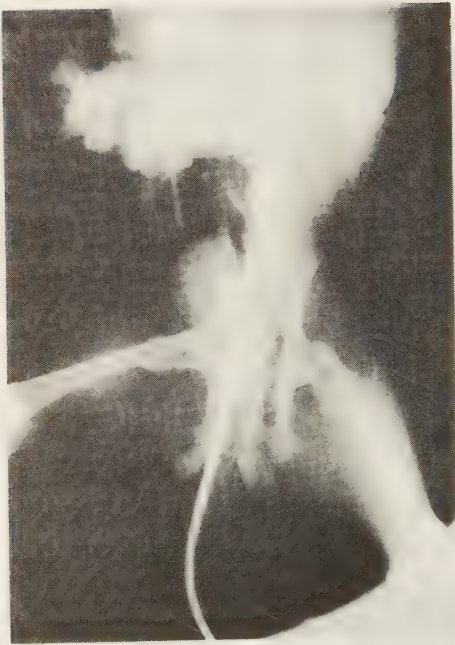


Abbildung 3: Kaninchen
Aortogramm eines Tieres
mit totaler Ischämie.

Histologische Ergebnisse

=====

Am Musculus tibialis anterior konnten histologisch zwei Typen von Veränderungen gesehen werden:

- 1) Oedem innerhalb der Muskulatur (Abb. 4)
- 2) necrotisierende Muskelschäden (Abb. 5)

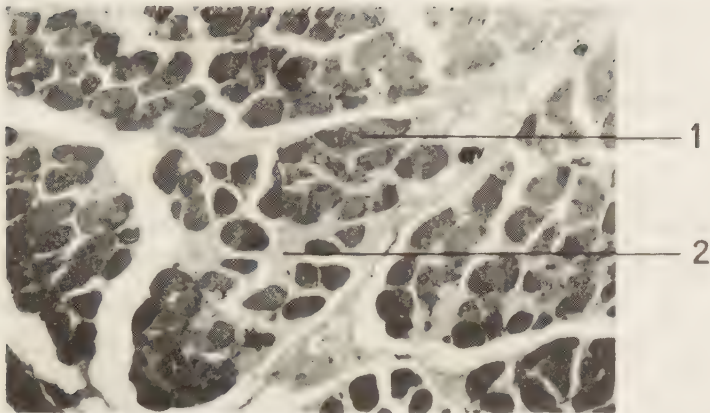


Abbildung 4: Oedem des M. tibialis ant. Kaninchen, mit Atosil, Exitus 23 Stunden nach Setzen der Aortenligatur.
1 Muskelfaser, 2 Oedem.

Formol. Paraffin. H.E. Vergr. ca. 110:1.

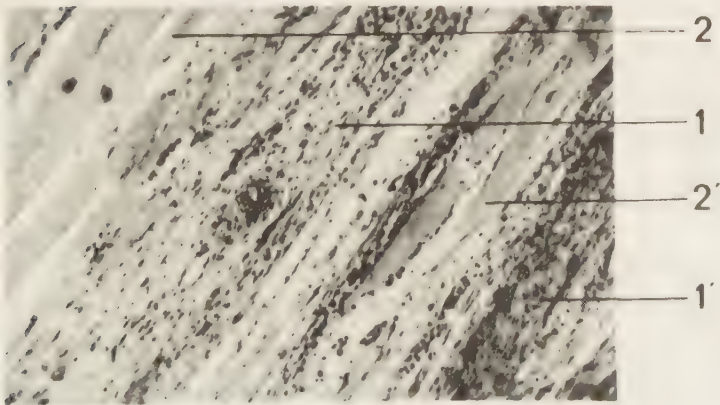


Abbildung 5: Herdförmige Muskelfaserausfälle mit mesenchymaler Reaktion (1,1'), dazwischen erhaltene Muskelfasern (2,2').

M. tibialis ant. Kaninchen, ohne Atosil, Ligaturdauer 6 Std.

Tötung 8 Tage nach Setzen der Ligatur,

Formol, Paraffin. H.E. Vergr. ca. 135:1.

Diese manifestierten sich in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Beginn der Ischämie (Setzen der Ligatur) und histologischer Untersuchung unterschiedlich. 12 bis 48 Stunden nach Ischämiebeginn fanden sich vor allem scholliger und körniger Zerfall der Muskelfasern, später basophile Nekrosen, die dann z. T. auch mit feinkörniger Verkalkung einhergingen. Während in den frühen Stadien eine granulozytäre Reaktion zu beobachten war, traten ab etwa 96 Stunden zusätzlich mesenchymale Reaktionen mit Wucherung von Bindegewebszellen auf. Selten fand man auch myogene Riesenzellen.

Beide Typen der Veränderung waren in wechselnder Häufigkeit und in wechselnder Intensität zu beobachten (Tab. 4). In erster Linie ist dabei festzuhalten, daß bei histologischer Untersuchung bis 12 Stunden nach Ligaturbeginn praktisch keine wesentlichen Veränderungen an der Muskulatur festzustellen waren. Dies entspricht der bekannten Tatsache, daß sich ischämische Veränderungen bei üblicher lichtmikroskopischer Untersuchung erst nach einer längeren Latenzzeit zeigen und daß sie in den ersten Stunden nach Ischämiebeginn nur durch enzymhistochemische Untersuchungen erfaßbar sind.

Eine weitere wesentliche Tatsache ist, daß die nekrotisierenden Schäden der Muskulatur, so sie überhaupt vorhanden waren, nur herdförmig auftraten, d. h., daß zwischen immer noch erhaltenen, intakten, Muskelfasern wechselnd dicht und wechselnd reichlich kleinere und größere Muskelfasernekrosen zu beobachten waren, nicht aber eine völlige, komplette Totalnekrose. Dies weist auf die vorhandene Kollateralversorgung hin.

Mäßiggradiges oder starkes Oedem der Muskulatur beobachteten wir nur bei Tieren, die bis zu 48 Stunden nach Ischämiebeginn histologisch untersucht wurden. Man kann daraus schließen, daß das Oedem zu den frühen Folgen des ischämischen Schadens gehört und daß es bei längerem Überleben bald wieder abtransportiert wird.

Das Ausmaß des nekrotischen Schadens ist in keiner obligaten Abhängigkeit von der Ischämiedauer oder der Atosilbehandlung. Auch bei nur 6-stündiger Ligatur kommen schwere Muskelschäden vor, andererseits finden wir bei 24-stündiger Ligatur auch Tiere mit nur geringen oder sogar fehlenden nekrotisierenden Muskelschäden. Ebenso zeigte sich histologisch kein Unterschied, ob die Tiere mit Atosil vorbehandelt waren oder nicht (anders das klinische Verhalten, das Unterschiede zwischen Tieren mit und solchen ohne Atosil zeigte, wie oben angeführt). Es spielt also offenbar die individuelle Schwankung eine große Rolle.

DISKUSSION

I. Zum Krankengut

=====

In der Lehre von der chirurgischen Behandlung der peripheren arteriellen Embolie kommt dem Zeitfaktor eine große Bedeutung zu. Man versteht darunter die Zeit, die vergehen darf vom Auftreten einer Embolie bis zur Entfernung des Embolus aus dem Gefäß.

Wenn man aus der Literatur die Zeitangaben zusammenstellt, die von den einzelnen Autoren gegeben werden, so erhält man zwar kein einheitliches Bild, gemeinsam ist aber allen die Aussage, daß die Embolie einen chirurgischen Notfall darstellt, der zum sofortigen Handeln zwingt.

HEINZMANN rechnet bei seinen erfolgreichen Embolektomien im Durchschnitt 5,5 Stunden, bei den erfolglosen 8,75 Stunden. Nach HERFARTH kommt es nach 12 Stunden zu irreversiblen Schäden am Gefäß. MC GARITY schreibt, daß die Operation so früh wie möglich durchgeführt werden sollte, am besten innerhalb 6 - 12 Stunden. Nach ELKEY sind die Resultate der nach der 10-Stunden-Grenze vorgenommenen Embolektomien wesentlich schlechter, als die vor der 10-Stunden-Grenze.

Wie wir eingangs am eigenen Krankengut darlegen konnten, ist es aber auch nach längeren Zeitintervallen noch möglich, eine erfolgreiche Embolektomie durchzuführen. Auch Beobachtungen aus der Literatur zeigen, daß eine Embolektomie nach längerer Verweilzeit noch von Wert sein kann. (BROCK, HAIMOVICI, MC MAHON, SHUMACKER u.a.)

Das Vergehen von relativ langen Perioden nach einer Embolie zeigt nicht notwendig an, daß eine Embolektomie sich als Mißerfolg herausstellen wird (SHUMACKER).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Aufstellung von Embolektomien aus der Literatur, die noch nach längeren Zeitintervallen erfolgreich waren.

Autor	Intervall	Sitz der Embolie
OLWIN (1953)	19 Tage	Aorta und Poplitea
	6 Tage	Axillaris (n. HAIMOVICI)
	3 Monate	Poplitea
WARREN (1954)	13 Tage	Aorta (n. HAIMOVICI)
CRAWFORD (1956)	5 Tage	Femoralis (?)
	1,5 Tage	Poplitea (?) (n. HAIMOVICI)
BROCK (1962)	3 Monate	Iliaca com.beids.+re.Femor.
	2,5 Monate	Femoralis com.re.
	4 Monate	Femoralis com.li.
	2 Wochen	Iliaca com.re.
	3 Monate	Iliaca com.re.
MILLIKAN (1968)	14 Tage	Iliaca com.li.+Fem.com.re.
	7 Wochen	Iliaca com.re.+Fem.sup.li.
	3 Monate	Poplitea re.+Fem.sup.li.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, werden selbst so gravierende Fälle wie Aortenembolien noch nach längerer Dauer mit Erfolg operiert. Bei einigen Fällen aus unserem Krankengut war es, wie wir sahen, schon zur Ausbildung von Ruheschmerz und einmal sogar zur akralen

Nekrose gekommen. Aber auch hier konnte eine chirurgische Behandlung erfolgreich durchgeführt werden.

Eine große Bedeutung kommt der Tatsache zu, daß die Embolie stets die periphere Manifestation einer schweren zugrundeliegenden Herz-Gefäßkrankheit darstellt (FONTAINE, MC MAHON, BÜRGER). So ist es nicht verwunderlich, daß sie von vornherein mit einer hohen Letalität behaftet ist. Diese Letalität ist aber in vielen Fällen auf das Grundleiden selbst zurückzuführen (HERFARTH, MC GOWAN, MC MAHON). Als Beispiel diene eine Arbeit von MC MAHON. Hier wird von 13 Todesfällen berichtet (28%), aber bis auf 4 Patienten starben alle am Grundleiden.

Diese Angaben konnten wir aus der Chirurgischen Klinik Erlangen bestätigen. Auch bei unseren Patienten war ein hoher Prozentsatz der Todesfälle auf das Grundleiden zurückzuführen.

II. Zum experimentellen Teil

=====

Nach FONTAINE unterscheiden wir in der Klinik der arteriellen embolischen Verschlüsse zwischen einer totalen und einer partiellen Ischämie.

Die totale Ischämie ist gekennzeichnet durch ihr stürmisches, äußerst schmerzhaftes Auftreten. Die befallene Extremität ist marmorweiß, völlig unempfindlich und unbeweglich.

Bei der partiellen Ischämie verlaufen die Erscheinungen nicht so dramatisch. Die Blässe ist weniger ausgeprägt, die Motilität und Sensibilität sind zumindest teilweise erhalten.

Wie wir bei unseren Versuchen an 11 Hunden sehen konnten, ist es bei diesen Tieren durchaus möglich, die Aorta zu ligieren. Für die Versorgung der betroffenen Körperabschnitte reichen die Kollateralen aus, und es kommt zu keiner größeren Schädigung. Besonders treten hierbei die Verbindungen der hinteren Extremitäten mit der vorderen Körperhälfte über die Arteria epigastrica inferior in Erscheinung (BROOKS). Die Aortographien, die wir nach den Versuchen unternommen haben, zeigen auch kleine arterielle Verbindungen im Lumbalbereich am Aufbau eines dichten Kollateralnetzes beteiligt (Abb. 6 u. 7).

Die Tiere konnten zwar am Anfang der Ligaturdauer ihre Extremitäten nicht bewegen, aber nach einer gewissen Zeit (ca. 10 Stunden) besserte sich dieser Zustand auch bei noch liegender Ligatur. Offenbar waren diese anfänglichen Beeinträchtigungen auf das OP-Trauma und die Narkose zurückzuführen. Diese Vermutung liegt nahe, da die



Abbildung 6: Hund

Angiographische Darstellung der Kollateralen
bei Aortenligatur.



Abbildung 7: Hund

Aortographie nach Aortenligatur.

Metallast bei den Flößen mit nur 6 Stunden Lagertzeit relativ hoch von sechs Stunden Lagerzeit übersteigt, ist aber abnehmend für die Flöße zwei transportfähige Operationen in Vollast ausserhalb des 1. Lagers. Wenn die 12-Flöße länger zusammenhängen (1. Lager, 2. Lager, 3. Lager), kann praktisch keine Verbesserung mehr sein.

Die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit.

Aus den verschiedenen Flößen der Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit.

Bei 1. Lager der 12-Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit.

Bei 2. Lager der 12-Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit, aber die Flöße zeigen die Flöße nach Antriebszeit in der Transportzeit.

Aus diesen Versuchen und der klinischen Erfahrung geht hervor, daß es bei partieller Ischämie auch noch nach längerer Dauer möglich ist, eine Embolektomie vorzunehmen. Auch in der Klinik wurden zum Teil gute Operationsergebnisse noch nach Verschluß dauern von Tagen, Wochen und Monaten erzielt (HAIMOVICI, BÜRGER u.a.). Bei den Fällen aus unserem Krankengut, die nach solch langen Verschluß dauern noch erfolgreich operiert wurden, handelte es sich allerdings um Patienten mit partiellem Ischämiesyndrom. Wir dürfen davon ausgehen, daß dies auch für die entsprechenden Fälle der Literatur gilt.

Die Kaninchen reagieren auf eine 6 bis 24-stündige Aortenligatur wesentlich dramatischer.

Die Mehrzahl der Tiere kommt innerhalb der ersten Tage nach dem Eingriff spontan ad exitum; von den Tieren, die die Ligaturlösung überlebten, erlangte nur ein Teil die Beweglichkeit der Extremitäten wieder.

Auch die histologischen Veränderungen sind wesentlich ausgeprägter als bei den Hunden. Sie bestehen anfänglich in Oedem, später in Muskelfasernekrosen.

Von Bedeutung aber ist, daß auch bei den Kaninchen die individuellen Schwankungen beträchtlich sind. So schwankt die Überlebenszeit bei 6-stündiger Ligatur insofern, als manche Tiere schon 7 oder 8 Stunden nach Setzen der Ligatur ad exitum kommen, andererseits einige Tiere acht Tage überleben.

Auch die histologischen Veränderungen schwanken in ihrer Intensität beträchtlich. Neben Tieren, bei denen praktisch keine Nekrotisierungen Muskelveränderungen nachzuweisen waren, beobachteten wir Tiere mit ziemlich ausgedehnten, freilich immer herdförmigen Muskelfasernekrosen.

Wegen dieser individuellen Schwankungen ist auch bei den Kaninchen der Einfluß der Ischämiedauer nicht prinzipiell zu erfassen. Aber statistisch gesehen ergibt sich doch ein anderes Bild, als bei den Hundeversuchen.

Anders als dort traten bei den Kaninchen die Belastungen durch Narkose und OP-Trauma hinter den Belastungen durch die Ligatur zurück. Wenn auch im Einzelfall bei 24-stündiger Ligatur längere Überlebenszeiten und bei 6-stündiger Ligatur extrem lange Überlebenszeiten beobachtet wurden, so waren doch die Überlebenszeiten der Tiere mit 6 Stunden Ligatur statistisch signifikant länger, als bei der Tiergruppe mit 24 Stunden Aortenligatur.

Ein anderes Bild als bei den Hundeversuchen ergab sich auch in der Histologie. Hatten wir bei den Hunden kaum pathologische Veränderungen zu verzeichnen, so fanden wir bei den Kaninchen die Auswirkungen der gestörten Blutversorgung am Muskelgewebe - trotz beträchtlicher individueller Schwankungen - wesentlich ausgeprägter.

Der klinische Verlauf der Versuche rundet das Bild ab. Während bei den Hunden die Beweglichkeit und die Sensibilität erhalten waren

(partiellcs Ischämiesyndrom), so fanden wir bei den Kaninchen nur in einem Fall Beweglichkeit der Extremität bei liegender Ligatur. Hier und bei den Hunden konnten angiographisch ausreichende Kollateralen nachgewiesen werden. Bei den anderen Tieren reichte die kollaterale Versorgung nicht aus. Es kam, wie oben ausgeführt, zu einem schweren Krankheitsbild, das wir im Sinne FONTAINE's als totales Ischämiesyndrom bezeichnen können.

Die Atosilmedikation wirkte sich folgendermaßen aus:

Die mit Atosil behandelten Tiere erreichten nach 6-stündiger Aortenligatur zu einem größeren Teil eine Wiederbeweglichkeit ihrer Extremitäten, als die nicht vorbehandelten Tiere. Dieser statistisch signifikante Unterschied geht mit einem im gesamten besseren Allgemeinzustand der Tiere unter Atosilbehandlung einher.

Die Wirkung von Phenothiazinpräparaten beruht nach Angaben des Schrifttums auf einer Herabsetzung des Stoffwechsels (HILSCHER). Nach KUSCHINSKY bewirken die Phenothiazine eine zentrale Dämpfung.

Auf diese Weise werden nahezu Grundumsatzbedingungen geschaffen, durch Ausschaltung von Einflüssen (exogener und endogener Art), die den Stoffwechsel im Sinne einer Erhöhung beeinflussen könnten. Der Grundumsatz wird durch die Phenothiazine also nicht erniedrigt, wohl aber durch eine Ausschaltung zusätzlicher stoffwechselsteigernder Momente eine Erniedrigung des tatsächlichen Stoffwechsels erreicht.

Unsere Versuche bestätigen die günstige Wirkung von Atosil (Prometazin); sie gestatten aber keine Aussage über den Wirkungsmechanismus.

SCHLUSSFOLGERUNG

Wie aus der Klinik, den Angaben der Literatur und aus den Ergebnissen unserer Versuche hervorgeht, stellt die partielle Ischämie an sich keine lebensbedrohende Situation dar. Wenn sich die anatomischen Voraussetzungen nicht ändern (z.B. Verlegung von primär ausreichenden Kollateralen durch Anschlußthromben), so ist es auch noch nach längeren Zeitintervallen möglich, eine erfolgreiche Embolektomie durchzuführen.

Anders sind die Verhältnisse bei der totalen Ischämie. Hier sind die befallene Extremität und auch das Leben des Patienten akut gefährdet. Bei unseren Versuchen waren ja auch die Erfolgsaussichten nach 24-stündiger Aortenligatur deutlich geringer, als nach 6-stündiger Ligatur.

Andererseits war die individuelle Streuung auch bei den Kaninchenversuchen beträchtlich. Damit finden wir die gleichen Verhältnisse wie bei der menschlichen arteriellen Embolie, daß nämlich die Ischämiezeit allein keinen hinreichenden Aufschluß über die eintretenden Ischämiefolgen gestattet. Damit ist aber auch gesagt, daß die Indikationsstellung zur Embolektomie von der Ischämiezeit im Einzelfall nicht entscheidend und vor allem nicht allein beeinflußt werden kann, und daß auch die Spätembolektomie im Einzelfall durchaus gerechtfertigt und aussichtsreich sein kann.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Literatur wird die Frage der Ischämiezeit bei arterieller Embolie verschieden beurteilt. Von vielen Autoren wird eine 10-Stunden-Grenze als ausschlaggebend angenommen. Die klinische Erfahrung spricht jedoch gegen eine derart enge Grenze.

Das eigene Krankengut und Untersuchungen an 11 Hunden haben gezeigt, daß es bei partieller Ischämie auch noch nach längeren Zeitintervallen möglich ist, eine erfolgreiche Embolektomie durchzuführen.

Bei den Versuchen an 38 Kaninchen waren die Folgen einer temporären (6-24-stündigen) Aortenligatur wesentlich dramatischer. Nur wenige Tiere überlebten mehr als 8 Tage. Beträchtliche individuelle Schwankungen in der Überlebenszeit, in der Histologie der Extremitätenmuskulatur und in der Häufigkeit des Wiedererlangens der Beweglichkeit der Extremitäten sind zu beobachten. Das Krankheitsbild ist statistisch gesehen bei 24-stündiger Ligatur der Aorta stärker, als bei nur 6-stündiger Ligatur. Im Einzelfall finden wir aber auch nach 24-stündiger Ligatur sehr leichten Verlauf und andererseits nach 6-stündiger Ligatur sehr schwere, rasch tödliche Verläufe. Damit ist ein Analogon zu den menschlichen Verhältnissen bei arterieller Embolie gegeben, wo auch eine längere Embolieverweilzeit im Einzelfall den günstigen Effekt einer Spätembolektomie nicht ausschließt.

In unseren Versuchen konnte die Anzahl der funktionellen Ausfälle deutlich vermindert werden, wenn den Tieren Atosil verabreicht wurde.

Tabelle 1:

Unterschiedliche Versuchsbedingungen bei Kaninchen.

Ligaturdauer	ohne Atosil	mit Atosil
6 Stunden	14 (10)	13 (9)
24 Stunden	-	11 (9)

In Klammern Zahl der Tiere, die histologisch untersucht wurden.

Tabelle 2:

Verschieden lange Ischämiedauer bei Atosil-behandelten Tieren.

	6 Stunden	24 Stunden	stat.signifik. Unterschiede
Tierzahl	13	11	
Überlebens- zeit ab Liga- turbeginn in Stunden			
x_i	7 8 8 38 72 75 96 96 120 120 192 192 192	10 18 23 24 24 24 26 30 39 60 84	
$\bar{x}$	94	33	
$\sum (x_i - \bar{x})^2$	56514	4521	einseitig $\alpha=0,5\%$ zweiseitig $\alpha=1\%$
vor oder bei Ligaturlösung verstorben	0	6	$\alpha=1\%$
verbleibende Tiere	13	5	
hierbei Über- lebenszeit ab Ligaturlösung in Stunden			
x_i	1 2 2 32 66 69 90 90 114 114 186 186 186	2 6 15 36 60	
$\bar{x}$	88	24	
$\sum (x_i - \bar{x})^2$	56514	2329	einseitig $\alpha=5\%$
von den die Ligaturlösg. Überlebenden Tieren erlang- ten Beweglich- keit der Extr.	5	0	

Tabelle 3:

Kaninchenversuche mit 6 Stunden Ligatur, Einfluß von Atosil

	ohne Atosil	mit Atosil	stat.signifik. Unterschiede
Tierzahl	14	13	
Überlebenszeit ab Ligaturbe- ginn in Stunden			
x_i	6 6 7 7 8 9 12 12 12 12 96 139 192 192	7 8 8 38 72 75 96 96 120 120 192 192 192	
$\bar{x}$	51	94	
$\sum (x_i - \bar{x})^2$	67150	56514	
bei Ligaturlösg. verstorben	2	0	
verbleibende Tiere	12	13	
Überlebenszeit dieser Tiere ab Ligaturlösg. in Stunden			
x_i	1 1 2 3 6 6 6 6 90 133 186 186	1 2 2 32 66 69 90 90 114 114 186 186 186	
$\bar{x}$	52	88	
$\sum (x_i - \bar{x})^2$	62484	56514	
klinisches Ver- halten nach Li- gaturlösg.:			
Ligaturlösg. überlebend	12	13	
Beweglichkeit der Extremitä- ten wiederer- langt	2	5	$\alpha = 2,5\%$

Tabelle 4:

Histologische Befunde bei Kaninchen.

Zeitpunkt der histolo- gischen Un- tersuchung ab Ligatur- beginn	6 Stunden Ligatur ohne Atosil		6 Stunden Ligatur mit Atosil		24 Stunden Ligatur mit Atosil	
	Nekrose	Oedem	Nekrose	Oedem	Nekrose	Oedem
bis 12 Std.	o	+	o	o		
	o	o	o	o		
	o	o				
	o	o				
	o	o				
	o	o				
	o	o				
12-48 Std.			+	o	o	o
					o	o
					o	o
					o	o
					+	++
					+	++
					+	o
					++	+++
48-96 Std.			+	•	+++	+
			++	+		
mehr als	o	o	o	o		
96 Std.	+	o	+	o		
	+++	o	++	o		
			+++	o		

LITERATURÜBERSICHT

- 1) BARDENHEUER B. Die Entstehung und Behandlung der ischämischen Muskelkontraktur und Gangrän
Dtsch. Z. Chir. 108: 44-201 (1911)
- 2) BROCK R. Late arterial embolectomy
J. cardiovasc. Surg. 3: 39-47 (1962)
- 3) BROOKS B. Pathologic changes in muscle as a result of disturbances of circulation.
Arch. Surg. 5: 188-216 (1922)
- 4) BÜRGER L. MÜHE E. Chirurgische Behandlung und Ergebnisse der peripheren Embolie
Therapiewoche 20, 38 2202 (1970)
- 5) BÜRGER L. Die chirurgische Behandlung der arteriellen Embolie unter besonderer Berücksichtigung der Spätembolektomie
Vortrag am Bayerischen Chirurgenkongress (München) vom 18.7.1969
- 6) EUFINGER H. KRICKE E. Experimentelle Untersuchungen zur Besserung der Embolektomieergebnisse bei arterieller Embolie
Langenbecks Arch.klin.Chir. 292: 348-351 (1959)
(Kongressbericht)
- 7) FONTAINE R. PIETRI J. FONTAINE J. WUYTS J. Erfahrungen bei der Behandlung von 548 arteriellen Embolien
Münch.med.Wschr. 110: 899-904 (1968)

- 8) FOGARTY J. CRANLEY J. Catheter technic for arterial embolectomy
Ann. Surg. 161: 325-330 (1965)
- 9) HERFARTH CH. HUPE K. MÜLLER K. Beitrag zur peripheren arteriellen
Embolektomie
Bruns' Beitr. klin. Chir. 204: 425-432 (1962)
- 10) HAIMOVICI H. Arterial embolism with massive ischemic myopathy
and myoglobinuria
Surgery 47: 739-747 (1960)
- 11) HAIMOVICI H. Late arterial embolectomy
Surgery 46: 775-786 (1959)
- 12) HEBERER G. RAU G. LÖHR H. Aorta und große Arterien
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966
- 13) HEINZMANN F. Ergebnisse von Embolektomien
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292: 351-354 (1959)
(Kongressbericht)
- 14) HILSCHER W. EUFINGER H. Experimentelle Untersuchungen über die
Wirkung vom Megaphen auf die Wiederbelebungszeit
der Rattenniere
Langenbecks Arch.klin.Chir. 280: 661-670 (1955)
- 15) KEY E. Embolieoperationen auf Grund der bisherigen Er-
fahrung
Chir.Orthop. 22: 1-94 (1929)

- 16) KONIECZNY L. KAZMIERCZUK W. MARSZALEK T. Pozne usuniecie zatoru
rozwidlenia tetnicy glownej
Pol.Przegl.chir. 39: 505-507 (1967)
- 17) KREMER K. Chirurgie der Arterien
Stuttgart: Thieme 1959
- 18) KRNETA A. Die embolischen Verschlüsse und ihre Behandlung
Helv.chir.Acta 33: 174-177 (1966)
- 19) KUSCHINSKY G. LÜLLMANN H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart: Thieme 1970
- 20) LE GROSS CLARK W. An experimental study of the regeneration of
the mammalian striped muscle
J. Anat. (Lond.) 80: 24-36 (1946)
- 21) LESKO A. BABALA J. LOJDA Z. Early histological and histochemical
changes produced in the arterial wall of dogs
by injecting blood clot
Path.et Microbiol. (Basel) 29: 279-284 (1966)
- 22) LANGERON P. CROCCEL L. Physiopathologie de certaines ischemies
aigues des membres d'origine vraisemblablement
embolique
J. Sci. méd. Lille T.83/2: 93-104 (1965)
- 23) MAC GOWAN W. Peripheral arterial embolism
J. Irish med.Ass. 57: 107-109 (1966)

- 24) MAC GARITY W. LOGAN W. Embolic occlusion of the aorta at the
level of the renal vessels
Amer. Surg. 30: 115-117 (1964)
- 25) MAC GARITY W. LOGAN W. COOPER F. Peripheral arterial emboli
Surg. Gynec. & Obstet. 106: 399-408 (1958)
- 26) MAC MAHON M. SAKO Y. Arterial embolism and embolectomy
Geriatrics 23: 132-136 (1968)
- 27) MILLIKAN J. Delayed arterial embolectomy
J. Irish. med.Ass. 61: 390-392 (1968)
- 28) NIMS R. Embolectomy in the dog
J. Amer.vet.med.Ass. 140: 668-672 (1962)
- 29) OLWIN J. DYE W. JULIAN O. Late peripheral arterial embolectomy
Arch. Surg. 66: 480-487 (1953)
- 30) SENN A. KRNETA A. Chirurgische Behandlung embolischer Arterien-
verschlüsse. Ergebnisse bei 400 Embolektomien.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 322: 972-976 (1968)
(Kongressbericht)
- 31) SHUMACKER H. JACOBSON H. Arterial embolism
Ann. Surg. 145: 145-152 (1957)
- 32) SCHWIECK H. SCHÖTTLER W. Kreislaufveränderungen nach Esmarch'scher
Blutleere
Klin. Wochr. 22: 477-481 (1943)

- 33) SCHOOP W. Die Hämodynamik des akuten Arterienverschlusses
Verh.dtsch.Ges. Kreisf.-Forsch. 31. Tagung: 332-336
(1965)
- 34) WAIBEL P. Häufigkeit und Anordnung der Lokalisation arteri-
eller Stenosen und Verschlüsse bei organischen
Durchblutungsstörungen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 314: 189-199 (1966)
- 35) WAIBEL P. Die Bedeutung von Lokalisation und Anordnung von
Verschlüssen für den Schweregrad organisch beding-
ter Durchblutungsstörungen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 314: 200-212 (1966)
- 36) WEBER E. Grundriß der biologischen Statistik 4. Aufl.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1961

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Bunte danken für das Überlassen des Themas. Herrn Dr. Bürger weiß ich Dank für die Unterstützung bei den Experimenten und für die Korrekturen der Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Hermanek danken für die Beurteilung der bioptischen Präparate und die Bearbeitung des histologischen Teils der Arbeit.

Mein Dank gilt auch dem Personal der experimentellen Abteilung der Chirurgischen Klinik, das mir bei meinen Experimenten stets behilflich war.

LEBENS LAUF

Ich, Udo Wilhelm Blick, wurde am 8. April 1947 als Sohn des späteren Verwaltungsangestellten Wilhelm Blick und seiner Ehefrau Betty, geb. Grادل, in Nürnberg geboren.

Nach vier Jahren Volksschule trat ich im Herbst 1957 in das Neue Gymnasium Nürnberg ein. Nach neun Jahren legte ich dort am 9. Juli 1966 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg. Den vor-klinischen Teil des Studiums schloß ich am 5. März 1969 mit der ärztlichen Vorprüfung ab.

Das medizinische Staatsexamen wurde am 11.7.72 abgelegt.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990